

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 août 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/55150 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/08; A61K
31/551 // (C07D 487/08, 243:00, 221:00)

de Paris, F-94220 Charenton-Le-Pont (FR). NEDELEC,
Alain [FR/FR]; 97, rue Victor Hugo, F-92700 Colombes
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00227

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
24 janvier 2001 (24.01.2001)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/01098 28 janvier 2000 (28.01.2000) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI,
Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucres-
son (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la
Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). LECLERC,
Odile [FR/FR]; 220, chemin des Vignes, F-91640 Briis
sous Forges (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue

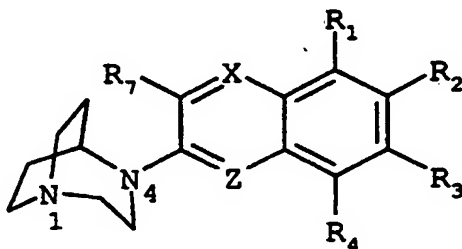
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: 4-HETEROARYL-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 4-HETEROARYL-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLI-
CATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of
general formula (I) wherein: R₁, R₂, R₃ and R₄ represent
each a hydrogen or halogen atom or a nitro, amino, tri-
fluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl or alkoxy group; X
represents either a nitrogen atom, in which case Z rep-
resents a group of formula C-R₅ or a nitrogen atom or
a group of formula C-R₆, in which case Z represents a
nitrogen atom, R₅ and R₆ representing each a hydrogen
or halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy,
C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy group, and R₇ represents a
hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group. Said compounds
have therapeutic uses.

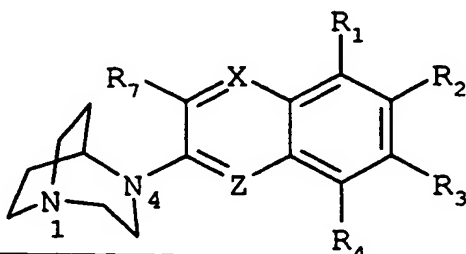
(57) Abrégé : Composés de formule générale (I) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou
d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle ou alcoxy, X représente soit un atome d'azote, auquel
cas Z représente un groupe de formule C-R₅ ou un atome d'azote, soit un groupe de formule C-R₆, auquel cas Z représente un atome
d'azote, R₅ et R₆ représentant chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)
alkyle ou (C₁-C₆) alcoxy, et R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle. Application en thérapeutique.

WO 01/55150 A1

Dérivés de 4-hétéroaryl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I)

10



(I)

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy,

15 (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alcoxy,

X représente

- soit un atome d'azote, auquel cas Z représente un groupe de formule $C-R_5$ ou un atome d'azote,

- soit un groupe de formule $C-R_6$, auquel cas Z représente

20 un atome d'azote,

R_5 et R_6 représentant chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alcoxy, et

25 R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle.

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

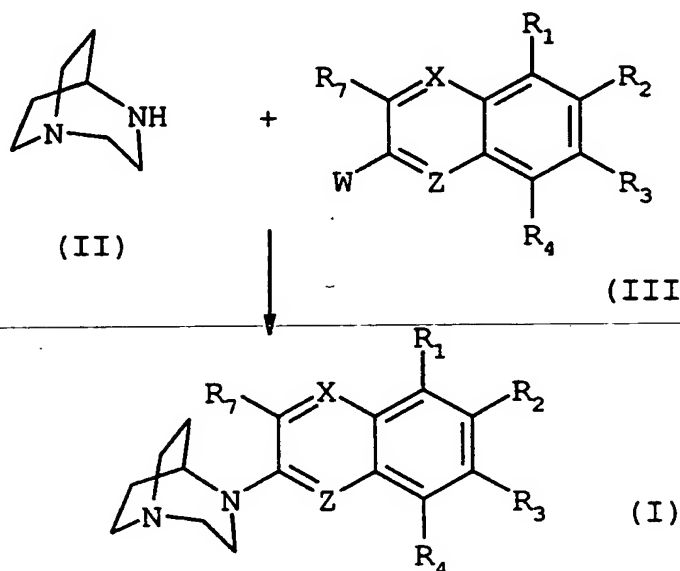
30

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma qui suit.

35 On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé hétérocyclique de formule générale (III) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , X et Z sont tels que définis ci-dessus et W représente un atome d'halogène. On peut ainsi effectuer une réaction de couplage de type

Buchwald (*J. Org. Chem.* 1997, **62**, 6066-6068) en présence d'un catalyseur au palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0), etc, d'un ligand de complexation tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, et d'une base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium.

Schéma



On peut aussi effectuer une réaction de substitution nucléophile en présence d'une base forte telle que le carbonate de césium ou la triéthylamine.

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite dans *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2311-2320.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes décrites dans la littérature.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de

la lère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne
5 doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-(quinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]_nonane 2:1

10

Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit successivement
2,3 g (18 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 11,3 g
(55 mmoles) de 3-bromoquinoléine, 8,3 g (25 mmoles) de
carbonate de césium, 0,164 g (0,73 mmoles) de diacétate de
15 palladium et 0,454 g (0,73 mmoles) de 2,2'-bis(diphényl_
phosphino)-1,1'-binaphtyle, en solution dans 180 ml de
tétrahydrofurane, et on chauffe le mélange réactionnel au
reflux pendant 22 h.

On le filtre sur terre d'infusoires, on évapore le solvant
20 sous pression réduite et on purifie le résidu par
chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par
un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, méthanol et
ammoniaque.

On obtient 0,83 g de produit huileux que l'on traite par
25 1,15 ml d'une solution à 5,7 M d'acide bromhydrique dans
l'acide acétique, et on recristallise les cristaux obtenus
dans un mélange d'éthanol et de méthanol.

Point de fusion : 309-316°C.

30 Exemple 2 (Composé N°2).

4-(8-Nitroquinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

2.1 3-Bromo-8-nitroquinoléine.

Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit 10 g (57
35 mmoles) de 8-nitroquinoléine en solution dans 100 ml
d'acide acétique, on ajoute 11,3 g (63 mmoles) de
N-bromosuccinimide et on chauffe le mélange à 100-110°C
pendant 6 h.

Après refroidissement à température ambiante on verse le

milieu réactionnel dans 300 ml d'eau, on recueille le précipité par filtration, on le rince à l'eau et on le sèche sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 50/50 puis 70/30 de dichlorométhane et cyclohexane. On obtient 12,3 g de produit.
Point de fusion : 123-124°C.

2.2. 4-(8-Nitroquinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo-
[3.2.2]nonane.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit successivement 1,54 g (6,1 mmoles) de 3-bromo-8-nitroquinoléine, 0,7 g (5,5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,05 g (0,22 mmole) de diacétate de palladium, 2,5 g (7,7 mmoles) de carbonate de césium et 0,137 g (0,22 mmoles) de 2,2'-bis-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle dans 30 ml de tétrahydrofurane et 10 ml de toluène et on chauffe le mélange réactionnel à 80-90°C pendant 24 h.
On sépare les produits minéraux par filtration et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 95/5/0,5 puis 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.
On obtient 1,18 g de solide que l'on recristallise dans le méthanol.
Point de fusion : 180-181°C.

Exemple 3 (Composé N°6).

4-(8-Aminoquinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,8 g (2,7 mmoles) de 4-(8-nitroquinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane en suspension dans un mélange de 8 ml d'eau et 4 ml d'acide acétique, on chauffe à 40°C, on ajoute 0,43 g (7,7 mmoles) de fer, en deux portions et on chauffe le mélange à 50°C pendant 1 h.
on le refroidit à température ambiante, on le filtre sur terre d'infusoires, on évapore le solvant sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur

colonne de gel de silice en éluant par un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniacque.

On obtient 0,18 g d'une huile jaune qui cristallise.

Point de fusion : 149-152°C.

5

Exemple 4 (Composé N° 5).

4-(6-Chloroquinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

4.1 3-Bromo-6-chloroquinoléine.

10 Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 4,8 g (29 mmoles) de 6-chloroquinoléine en solution dans 50 ml

d'acide acétique, on ajoute 5,75 g (32 mmoles) de N-bromosuccinimide et on chauffe à 100°C pendant 6h.

On verse le milieu réactionnel sur 100 ml d'eau et extrait
15 au dichlorométhane. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de magnésium, on les concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 50/50 puis 30/70 de cyclohexane et dichlorométhane.

20 On obtient 4,86 g de produit.

Point de fusion : 110-111°C.

4.2 4-(6-Chloroquinoléin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane

25 Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit successivement 0,53 g (2,18 mmoles) de 3-bromo-6-chloroquinoléine, 0,25 g (2 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,018 g (0,08 mmole) de diacétate de palladium, 0,91 g (2,8 mmoles) de carbonate de césium et 0,05 g (0,08 mmoles) de 2,2'-bis(di-
30 phénylphosphino)-1,1'-binaphtyle dans 15 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 26 h.

On sépare les produits minéraux par filtration, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu
35 par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 95/5/0,5 puis 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniacque.

On obtient 0,40 g de solide que l'on recristallise dans l'éther diisopropylique.

Point de fusion : 134-135°C.

Exemple 5 (Composé N°9).

Bromhydrate de 4-(quinoléin-2-yl)-1,4-diazabicyclo-

5 [3.2.2]nonane 1:1.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit successivement 0,83 g (6,58 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 1,08 g de 2-chloroquinoléine en solution dans 30 ml de toluène et on chauffe le mélange au reflux pendant 72 h. On concentre la solution sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 95/5/0,5 puis 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.

15 On obtient 0,24 g de produit huileux que l'on met en solution dans l'alcool isopropylique avant d'ajouter 0,17 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7 N dans l'acide acétique.

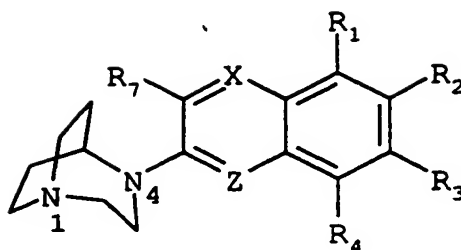
Après refroidissement on collecte les cristaux obtenus par filtration et on les sèche sous vide.

20 Point de fusion : 253-255°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

25

Tableau



(I)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₇	X	Z	Sel	F (°C)
1	H	H	H	H	H	N	CH	HBr 2:1	309-316
2	NO ₂	H	H	H	H	N	CH	-	180-181
3	H	H	NO ₂	H	H	N	CH	-	195-197
4	Cl	H	H	H	H	N	CH	-	124-125
5	H	H	Cl	H	H	N	CH	-	134-135
6	NH ₂	H	H	H	H	N	CH	-	149-152
7	H	H	NH ₂	H	H	N	CH	-	183-184
8	CH ₃	H	H	H	H	N	CH	HBr 2:1	295-303
9	H	H	H	H	H	CH	N	HBr 1:1	253-255
10	H	H	H	H	H	N	N	HBr 1:1	317-318
11	H	H	H	H	CH ₃	CH	N	HBr 2:1	238-241
12	H	H	H	H	H	CCH ₃	N	HBr 3:1	231-233
13	Cl	OCH ₃	H	H	H	CH	N	-	176-178
14	NO ₂	CH ₃	H	H	H	CH	N	HBr 2:1	254-256
15	H	Cl	H	H	H	CH	N	HBr 2:1	>300 (d)
16	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	HBr 2:1	292-294
17	NO ₂	H	H	H	H	CH	N	HBr 2:1	318-321
18	NH ₂	CH ₃	H	H	H	CH	N	HBr 3:1	321-323
19	NH ₂	H	H	H	H	CH	N	HCl 2:1	329-331
20	H	OCH ₃	H	H	H	CH	N	HBr 2:1	284-285
21	H	CF ₃	H	H	H	CCl	N	HBr 2:1	325-326
22	H	H	CH ₃	NO ₂	H	CH	N	HBr 2:1	>370 (d)
23	H	H	H	H	H	CCl	N	-	106-107
24	H	H	CF ₃	H	H	CCl	N	HBr 2:1	309-311

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₇	X	Z	Sel	F (°C)
25	H	H	H	CH ₃	H	CH	N	HBr 2:1	298-300
26	H	CH ₃	H	H	H	CH	N	HBr 2:1	>300 (d)
27	H	NO ₂	H	H	H	CH	N	HBr 2:1	323-324

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, et "HBr" désigne un bromhydrate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" indique une température de fusion avec décomposition.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais biologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à visées thérapeutiques.

- 5 Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiques contenant la sous unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* 1994, **253**, 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, **600**, 127.
- 10 On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homo-
-
- généise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 20000 g
- 15 pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homo-généise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g
-
- 20 pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 g avant de le conserver à -80°C. Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait
- 25 incuber 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [³H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement
- 30 traités avec de la polyéthylènimine. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie
-
- liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 µM; la liaison non spécifique
- 35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-cytisine, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison

spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,003 et 0,012 μM .

- 5 Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.
- 10 On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot et on
- 15 centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot
- 20 et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.
- Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et
- 25 on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μl de
- 30 [3H]- α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μl de tampon HEPES 20 mM, polyéthylènimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la
- polyéthylènimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux
- 35 fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μM finale; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur

le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [^3H]- α -bungarotoxine, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison

5 spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,022 et 5,5 μM .

10 Les résultats qui précèdent montrent que certains composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous unités $\alpha_4\beta_2$ ou α_7 du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes $\alpha_4\beta_2$ et α_7 .

15 Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés analgésiques. Ainsi ils ont été étudiés dans le modèle de la plaque chauffante, selon la méthode décrite par Eddy et Leimbach dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1953, **107**, 385 dans le but de

20 rechercher et quantifier un éventuel effet analgésique.

Des souris de 20 à 30 g sont soumises à un stimulus thermique par contact des pattes avec une plaque maintenue à la température constante de 57,5°C par un bain-marie thermostaté. On mesure le temps de réaction à la douleur

25 qui se manifeste par un léchage des pattes ou un saut.

Ainsi, après le délai de prétraitement effectué par voie sous-cutanée ou orale (chaque lot étant constitué de huit animaux pour un même prétraitement), les souris sont déposées individuellement sur la plaque et le temps de

30 réaction à la douleur est mesuré. L'animal est retiré de la plaque immédiatement après la manifestation de la douleur.

Le temps maximum d'exposition au stimulus est de 30 secondes. On exprime pour chaque lot le temps moyen de réaction accompagné de l'erreur standard à la moyenne

35 (e.s.m.). Une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis), est effectuée sur l'ensemble du lot. Un test de Wilcoxon permet la comparaison de chaque lot traité au lot témoin. Les différences sont considérées comme statistiquement significatives au seuil de 5%. Ce temps de

réaction est significativement augmenté par les
analgésiques principalement à effets centraux.
Les composés de l'invention montrent une activité dans ce
test aux doses comprises entre 0,3 et 100 mg/kg par voie
5 sous-cutanée ou orale.

Les résultats des divers essais suggèrent l'utilisation des
composés dans le traitement ou la prévention des désordres
liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques,
10 notamment au niveau du système nerveux central ou du
système gastro-intestinal.

Au niveau système nerveux central, ces désordres
comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement
15 mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la
maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age
Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome
Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au
syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires
20 (multi-infarct dementia, MDI), aux déficits de
l'attention/hyperactivité (ADHA).

Les composés de l'invention pourraient également être
utiles dans le traitement des troubles moteurs observés
dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies
25 neurologiques telles que la chorée de Huntington, le
syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et
l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un
traitement symptomatique et/ou étiologique des maladies
30 neurodégénératives aiguës ou chroniques. Ils peuvent être
utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques :
schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique,
comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac,
35 à l'alcool, aux différentes substances induisant une
dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis,
benzodiazepines.

Enfin ils peuvent être utiles pour le traitement de la
douleur.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du colon irritable et de l'obésité.

5

Ainsi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en
10 mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables. Les dits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

~~Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent~~
ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale,
15 sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des
20 poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une
25 administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être
30 composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de
35 magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression

directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres
5 matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

10 Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou
15 non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le
20 principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent
25 contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

30 Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

35 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le

butylèneglycol.

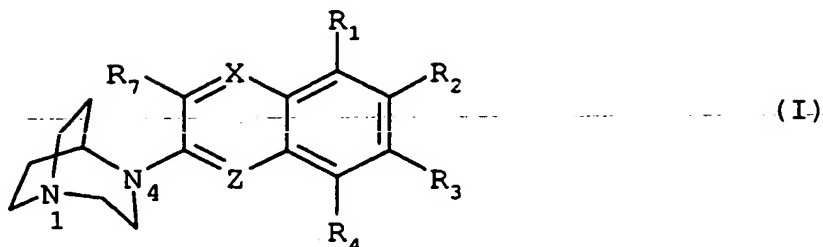
Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports 5 ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention
10 peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale
(I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans
~~le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.~~

16
Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



10

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)

15 alkyle ou (C_1-C_6) alcoxy,

X représente

- soit un atome d'azote, auquel cas Z représente un groupe de formule $C-R_5$ ou un atome d'azote,

20 - soit un groupe de formule $C-R_6$, auquel cas Z représente un atome d'azote,

R_5 et R_6 représentant chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alcoxy, et

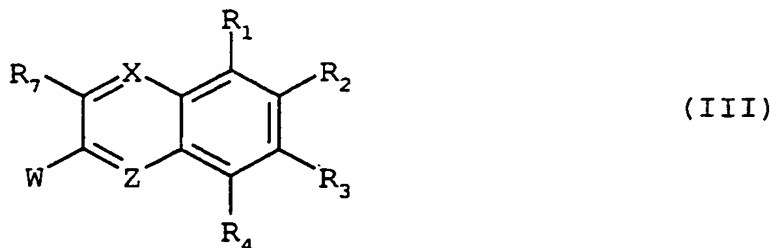
25 R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Procédé de préparation de composés selon la

30 revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un composé hétérocyclique de formule générale (III)

35



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , X et Z sont tels que

définis dans la revendication 1 et W représente un atome d'halogène.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un
5 composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/FR 01/00227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D487/08 A61K31/551 //(C07D487/08,243:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) abstract; claim 1	1,3
P,A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN-(FR); NEDELEC ALAIN-(FR); EVEN LU) 15 June 2000 (2000-06-15) page 15, line 5 - line 29; claim 1	1,3
P,A	WO 00 34284 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 June 2000 (2000-06-15) page 18, line 8 - line 32; claim 1	1,3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2001

Date of mailing of the international search report

14/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00227

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5478939	A	26-12-1995	NONE		
WO 0034279	A	15-06-2000	FR	2786770 A	09-06-2000
			AU	1393000 A	26-06-2000
WO 0034284	A	15-06-2000	FR	2786769 A	09-06-2000
			AU	1392900 A	26-06-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der de Internationale No

PCI/FR 01/00227

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D487/08 A61K31/551 //(C07D487/08,243:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) abrégé; revendication 1	1,3
P,A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 15, ligne 5 - ligne 29; revendication 1	1,3
P,A	WO 00 34284 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 18, ligne 8 - ligne 32; revendication 1	1,3

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs . membres de familles de brevets

Derr 1e Internationale No

PC1/FR 01/00227

Docum nt br v t cit au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5478939 A	26-12-1995	AUCUN	
WO 0034279 A	15-06-2000	FR 2786770 A AU 1393000 A	09-06-2000 26-06-2000
WO 0034284 A	15-06-2000	FR 2786769 A AU 1392900 A	09-06-2000 26-06-2000